

PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



PCT/FR00/00577

09/936078

REC'D 03 APR 2000

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

(4)

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 MARS 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

66

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES 9 MARS 1999 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 99 03032 DÉPARTEMENT DE DÉPÔT L-1 DATE DE DÉPÔT 09 MARS 1999		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Laurent CAUCAL BIOMERIEUX Département Propriété Industrielle Chemin de l'Orme 69280 MARCY L'ETOILE n° du pouvoir permanent PG 7401 références du correspondant CENTRICOT téléphone 04.78.87.53.28	
2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle <input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire <input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen <input type="checkbox"/> demande initiale <input type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n° Établissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		date Titre de l'invention (200 caractères maximum) Procédé et appareil de transfert d'un fluide par plusieurs centrifugations	
3 DEMANDEUR (S) n° SIREN 6 7 3 6 2 0 3 9 9 code APE-NAF Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination BIOMERIEUX		Forme juridique S.A.	
Nationalité (s) Française Adresse (s) complète (s) Chemin de l'Orme 69280 MARCY L'ETOILE		Pays FRANCE	
4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée			
5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission			
6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE pays d'origine numéro date de dépôt nature de la demande			
7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date			
8 SIGNATURE DU DEMANDEUR bioMérieux s.a. (nom et qualité du signataire) de 77.421.120 F. siège social: 69280 MARCY L'ETOILE Tél. 78.87.20.00 - Fax 78.87.20.90 Laurent CAUCAL 73 620 339		SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION D. GIRAUD SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI	

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9903032

REF : CENTRICOT

TITRE DE L'INVENTION :

Procédé et appareil de transfert d'un fluide par plusieurs
centrifugations

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

Laurent CAUCAL
BIOMERIEUX - Département Propriété Industrielle
Chemin del'Orme
69280 MARCY L'ETOILE

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

Bruno COLIN
23 chemin des Garennes
69280 MARCY L'ETOILE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

bioMérieux s.a.
s.a. au capital de 77.421.420 F.
siège social 69280 MARCY L'ETOILE
Tél. 78.87.20.00 - Fax. 78.87.20.90
RCS Lyon B 673 620 399

Marcy l'Etoile, le 8 mars 1999

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDECATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
125				9/6/99	GS - 22 JUIN 1999

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

DESCRIPTION

La présente invention concerne un procédé et un appareil de transfert d'un fluide et plus particulièrement d'un liquide, depuis un compartiment de départ vers un
5 compartiment d'arrivée, via un canal de transfert, le transfert s'effectuant sous l'action de la force centrifuge

*L'état de la technique est constitué par le document FR-A-2.678.379 a pour objet le transfert d'un liquide dans un dispositif de prélèvement et de restitution d'une
10 quantité prédéterminée de liquide. Ce dispositif est de forme tubulaire qui contient au voisinage de sa périphérie un canal hélicoïdal borgne qui comporte l'axe de centrifugation comme axe de symétrie. Lorsque le dispositif est placé avec l'ouverture de son canal interne au contact d'un liquide, selon un sens de rotation, le liquide monte dans le dispositif, alors que dans le sens inverse, il en sort.*

15 Ce dispositif ne permet que le prélèvement et la distribution d'un liquide prélevé. Il n'y a aucune possibilité d'orientation du liquide en interne. La polyvalence de ce système est très limitée, et ce d'autant plus que pour que le prélèvement reste dans le dispositif, il convient de maintenir la centrifugation.

*Selon une autre forme de réalisation, la centrifugation peut être plus
20 polyvalente et donc être intégrée dans un appareil permettant de mener des réactions biologiques multiples. Ainsi, de nombreux documents qui sont assez proches les uns des autres. C'est par exemple le cas des brevets US-A-3,744,975, US-A-4,123,173 et US-A-4,225,558, qui proposent un appareil de forme plate et cylindrique, dont le centre est occupé par un axe de rotation. Cet axe permet donc de transférer les liquides, que cet
25 appareil contient, du centre dudit appareil vers sa périphérie, sous l'action de la force centrifuge.*

Toutefois, il n'est pas envisageable d'effectuer un transfert dans le sens inverse, c'est-à-dire selon la force centripète. L'orientation des liquides ne peut donc s'effectuer que selon la force centrifuge.

Conformément à la présente invention, il est proposé un appareil dont l'utilisation est encore plus polyvalente et permet des mouvements dans tous les compartiments de l'appareil en s'affranchissant des effets d'une centrifugation unique.

L'invention concerne également un procédé mettant en œuvre un tel appareil.

5

A cet effet, la présente invention concerne un procédé de transfert d'un fluide (gaz ou liquide) depuis au moins un compartiment de départ vers au moins un compartiment d'arrivée, via au moins un canal de transfert, le transfert s'effectuant sous l'action de la force centrifuge, caractérisé en ce qu'il consiste à :

- 10 - effectuer une première centrifugation, dite primaire, pour transférer le fluide de son compartiment de départ vers un compartiment intermédiaire, via un canal de transfert primaire, et
- effectuer une seconde centrifugation, dite secondaire, dont l'axe de centrifugation est différent de celui de la première centrifugation, pour transférer le fluide du
- 15 compartiment intermédiaire vers le compartiment d'arrivée, via un canal de transfert secondaire.

Préférentiellement, le fluide à transférer est un liquide.

Selon une première variante, les deux axes de centrifugation sont parallèles.

20 Selon une seconde variante, les deux axes de centrifugation ne sont pas parallèles.

Dans un mode préférentiel de réalisation du procédé, on effectue au moins une troisième centrifugation dont l'axe de centrifugation est soit différent des premier et second axes de centrifugation, soit identique à l'un de ces deux axes de centrifugation.

25 Dans tous les cas, le compartiment intermédiaire est associé à au moins deux compartiments d'arrivée, chaque compartiment d'arrivée étant relié au compartiment intermédiaire par un canal de transfert secondaire, et le procédé consiste à effectuer au moins une centrifugation secondaire, permettant l'orientation du fluide présent dans ledit compartiment intermédiaire vers au moins l'un des deux compartiments d'arrivée.

30 La présente invention concerne également un appareil de transfert d'un fluide constitué d'un axe de centrifugation monté sur un corps qui comporte au moins un

compartiment de départ, au moins un compartiment d'arrivée et au moins un canal de transfert, cet appareil comporte également au moins deux axes de centrifugation, un axe primaire, pour transférer le fluide de son compartiment de départ vers un compartiment intermédiaire, via un canal de transfert primaire, et un axe secondaire, différent de l'axe primaire, pour transférer le fluide du compartiment intermédiaire vers le compartiment d'arrivée, via un canal de transfert secondaire.

Selon un mode particulier de réalisation, le compartiment d'arrivée est identique au compartiment de départ, de sorte que le liquide se retrouve dans la même position après avoir transité par le compartiment intermédiaire.

Plus précisément, chaque axe de centrifugation est positionné :

- sensiblement le long d'un axe imaginaire passant par le compartiment, où le fluide est présent, et par le compartiment, où le fluide doit être envoyé sous l'action de la centrifugation selon l'axe de centrifugation concerné, et
- entre ledit compartiment, où le fluide est présent, et le bord dudit appareil.

Selon une variante de réalisation, chaque canal de transfert entre deux compartiments est sensiblement positionné le long de l'axe imaginaire passant par ces deux compartiments, de part et d'autre du canal concerné.

Selon une autre variante de réalisation, chaque canal de transfert entre deux compartiments est associé à un axe de centrifugation.

Selon encore une autre variante de réalisation, chaque canal de transfert est rectiligne et passe par le centre de gravité du compartiment de départ et du compartiment d'arrivée, situés de part et d'autre dudit canal de transfert.

Toujours selon une variante de réalisation, chaque canal de transfert comporte un moyen de blocage, tel qu'une vanne à bille, qui empêche le passage d'un fluide transféré ou à transférer.

Selon une variante différente de réalisation, le compartiment intermédiaire est associé à au moins deux compartiments d'arrivée adjacents, chaque compartiment d'arrivée étant relié au compartiment intermédiaire par un canal de transfert secondaire, et ces compartiments d'arrivée sont associés à un seul axe de centrifugation qui permet la répartition entre les compartiments d'arrivée adjacents.

Selon une variante de réalisation, le compartiment intermédiaire comporte, au niveau des zones d'intersection avec les canaux de transfert secondaires, qui correspondent aux compartiments d'arrivée adjacents, des configurations qui permettent, sous l'action de la centrifugation, l'orientation du fluide de départ au niveau
5 desdits canaux et une répartition équitable entre lesdits compartiments d'arrivée adjacents.

Selon une dernière variante de réalisation, l'appareil comporte au moins un troisième axe de centrifugation.

Un tel appareil est utilisable pour l'analyse d'un ou plusieurs échantillons
10 liquides différents dans lequel on cherche à identifier un ou plusieurs analytes, selon tous les processus simples ou complexes d'analyse mettant en jeu un ou plusieurs réactifs différents selon la nature chimique, physique ou biologique du ou des analytes recherchés. Les principes techniques définis ci-après ne sont pas limités à un analyte particulier, la seule condition requise étant que l'analyte soit distribué dans
15 l'échantillon à analyser en suspension ou en solution. En particulier, le processus d'analyse mis en œuvre peut être effectué, sous forme homogène ou hétérogène ou mixte.

Un mode particulier, non limitatif d'un tel appareil, concerne l'analyse biologique, d'un ou plusieurs ligands, nécessitant pour leur détection et/ou leur
20 quantification l'utilisation d'un ou plusieurs anti-ligands. Par ligand, on entend toute espèce biologique comme par exemple, un antigène, un fragment d'antigène, un peptide, un anticorps, un fragment d'anticorps, un haptène, un acide nucléique, un fragment d'acide nucléique, une hormone, une vitamine. Un exemple d'application des techniques d'analyse concerne les immunoessais, quelque soit leur format, par analyse
25 directe ou par compétition. Un autre exemple d'application concerne la détection et/ou la quantification d'acides nucléiques comprenant l'ensemble des opérations nécessaires à cette détection et/ou cette quantification à partir d'un prélèvement quelconque contenant les acides nucléiques cibles. Parmi ces différentes opérations on peut citer la lyse, la fluidification, la concentration, les étapes d'amplification enzymatique des
30 acides nucléiques, les étapes de détection incorporant une étape d'hybridation utilisant

par exemple une puce à ADN ou une sonde marquée. La demande de brevet WO-A-97/02357 ou la demande de brevet déposée par la demanderesse, sous le numéro FR99/00111 dont le contenu de la description est incorporé dans la présente demande, explicite différentes étapes nécessaires dans le cas d'analyse d'acides nucléiques.

5

Les figures ci-jointes sont données à titre d'exemple explicatif et n'ont aucun caractère limitatif. Elles permettront de mieux comprendre l'invention.

La figure 1 représente une vue en élévation d'un premier mode de réalisation de la présente invention, avant la première centrifugation.

10

La figure 2 représente une vue en élévation d'un premier mode de réalisation de la présente invention, après la première centrifugation et avant la seconde centrifugation.

La figure 3 représente une vue en élévation d'un premier mode de réalisation de la présente invention, après la seconde centrifugation.

15

La figure 4 représente une vue en élévation d'un deuxième mode de réalisation de la présente invention.

Enfin, la figure 5 représente une vue en élévation d'un troisième mode de réalisation de la présente invention.

20

La présente invention concerne un nouveau procédé de transfert d'un liquide 2 dans un appareil de transfert 1 constitué d'un corps 3. Comme on le remarque sur les figures, l'appareil 1 a la forme sensiblement d'un parallélépipède même si on ne voit que la face supérieure de cet appareil ou carte 1.

25

En terme de réalisation, cette carte est obtenue par usinage d'une matière plastique technique comme par exemple le polystyrène choc référence R540E de la société GOODFELLOW, compatible avec les liquides traités. Dans un mode de réalisation industriel, la carte pourrait être obtenu par moulage de précision, mais toutes autres méthodes de fabrication et notamment celles utilisées dans les techniques de semi-conducteur comme celles décrites dans la demande de brevet WO-A-97/02357 sont utilisables pour la fabrication de ladite carte.

30

Sur les figures 1 à 3, un premier mode de réalisation est représenté. L'objectif de ce procédé est de permettre le transfert de l'échantillon 2, contenu dans un compartiment de départ 4, vers quatre compartiments d'arrivée référencés 6. Cet
5 appareil 1 comporte donc un premier compartiment de départ 4 situé sur la gauche de l'ensemble de ces figures. Il est possible de passer par un compartiment intermédiaire 5 qui a une forme sensiblement de « haricot », ce compartiment intermédiaire 5 étant situé en position médiane, du point de vue du transit, entre le compartiment de départ 4 et les compartiments d'arrivée 6 qui sont au nombre de quatre sur ces figures.
10 Néanmoins les compartiments 6 ne sont pas positionnés sur la droite de l'ensemble des figures, cette position étant occupée par le compartiment intermédiaire 5. La position physique des compartiments sera développée plus loin en relation avec les différentes étapes du procédé de transfert.

Bien entendu, des canaux sont présents pour permettre le transfert de
15 compartiment à compartiment. Il y a tout d'abord un canal de transfert primaire 9 qui relie le compartiment de départ 4 au compartiment intermédiaire 5 et enfin, des canaux de transfert secondaire 10 qui relient le compartiment intermédiaire 5 avec les compartiments d'arrivée 6.

Sur le mode de réalisation des figures 1 à 3, il y a un canal de transfert
20 secondaire 10 pour chaque compartiment d'arrivée 6, l'ensemble canal 10, compartiment 6 étant indépendant pour chaque compartiment d'arrivée 6.

On remarque que la disposition générale des compartiments est telle que le
compartiment de départ 4 est situé sur la gauche, que le compartiment intermédiaire 5
25 est situé vers la droite et que les compartiments d'arrivée 6 sont situés entre ces deux compartiments 4 et 5. Le transfert n'est donc possible que si l'on réalise une centrifugation multiple. C'est ce qui est bien expliqué sur l'ensemble de ces figures 1 à 3.

Ainsi, sur la figure 1, l'échantillon liquide 2 est présent uniquement au niveau
30 du compartiment de départ 4. Dans cette position, l'échantillon liquide 2 est en fait dans

sa position initiale soit parce qu'il vient d'être mise en place dans ce compartiment 4, soit parce qu'un canal de transfert indépendant l'a transporté jusqu'à ce compartiment 4. Un tel canal de transfert n'est pas représenté sur les figures.

5 Selon la figure 2, on effectue une première centrifugation selon C1 autour de l'axe primaire de centrifugation 7. Dans ce cas, le liquide 2 va selon la flèche F1 être transporté dans le compartiment intermédiaire 5 via le canal de transfert primaire 9. Comme cela est bien représenté sur cette figure, le liquide 2 se trouve dans la position la plus éloignée possible de l'axe 7 au niveau de ce compartiment intermédiaire 5.

10 Selon la figure 3, on effectue une deuxième centrifugation selon C2 au niveau d'un axe secondaire de centrifugation 8. Lorsque l'on fait tourner l'ensemble de l'appareil 1, selon C2, il est aisé de comprendre que le liquide 2 va alors être transféré dans les compartiments d'arrivée 6 via les canaux de transfert secondaire 10. Ce mouvement s'effectue selon F2 de la figure 3. Là encore, les échantillons liquides 2 qui se sont répartis dans les compartiments d'arrivée 6 sont situés dans une position la plus
15 éloignée possible par rapport à l'axe de centrifugation 8.

Afin que l'échantillon liquide 2, qui est présent au niveau du compartiment intermédiaire 5, ne revienne pas vers le compartiment de départ 4, la forme du compartiment intermédiaire est tout à fait particulière au niveau du point d'implantation des canaux de transfert secondaire 10. Ainsi, comme il a été indiqué précédemment, le
20 compartiment intermédiaire 5 a une forme sensiblement de « haricot » de sorte qu'il existe deux lobes sur un des côtés dudit compartiment 5. Ces deux lobes encadrent le point d'intersection du compartiment intermédiaire 5 avec le canal 9. Chaque lobe est associé à deux canaux 10, la forme du compartiment 5 facilitant alors l'orientation et le transfert du liquide lors de la seconde centrifugation selon C2 vers les compartiments
25 d'arrivée 6 en empêchant, ou du moins en minimisant, le passage du liquide dans le canal 9. Bien entendu une vanne, non représentée sur la figure, peut être positionnée sur le canal 9 pour bloquer si nécessaire le retour de liquide. Pour minimiser, ce retour de liquide dans le canal 9, le volume de liquide contenu dans le lobe inférieur du compartiment 5 doit être supérieur au volume de liquide que l'on souhaite déplacer
30 dans les deux compartiments 6 positionnés en dessous du canal 9 sur les figures 1 à 3.

Le volume du lobe du compartiment 5 est bien délimité d'un coté par une demi-droite perpendiculaire au canal 9 et positionnée à l'extrémité de ce canal 9 et de l'autre coté par l'intersection entre les canaux 10 et ce même compartiment 5. La même règle s'applique pour le lobe supérieur. Préférentiellement, pour éviter une communication
 5 fluide entre les deux compartiments 6, le volume du lobe doit aussi être inférieur au volume total des deux compartiments 6 et des deux canaux 10 associés audits compartiments. Dans un mode de réalisation, les deux lobes ont le même volume. Dans un autre mode de réalisation les deux lobes ont des volumes différents. Dans un mode de réalisation, les volumes des compartiments d'arrivée sont identiques. La forme et les
 10 dimensions des canaux 10 sont choisies par l'homme du métier pour réaliser une répartition homogène du liquide dans les différents compartiments d'arrivée. Dans un autre mode de réalisation, les volumes des compartiments d'arrivée sont différents

Le volume total de liquide transférable par ce dispositif peut varier de 0,5 à 5000 microlitres, avantageusement de 2 à 2000 microlitres et préférentiellement de 5 à
 15 1000 microlitres. Le volume du compartiment de départ varie dans les mêmes proportions ou peut être sensiblement plus important que le volume total à transférer.

A titre d'exemple, dans le mode de réalisation des figures 1 à 3, le compartiment 4 a un volume compris entre 0,1 et 0,5 ml pour un transfert de liquide de 100 microlitres vers le compartiment intermédiaire 5 d'un volume sensiblement équivalent
 20 à celui du compartiment 4. Lors de la deuxième centrifugation selon l'axe C2, 25 microlitres sont répartis dans chaque compartiment d'arrivée 6 avec une précision inférieure à 5%

Bien entendu, ces formes ainsi que le nombre de canaux et de compartiments ne
 25 sont absolument pas limitatifs et il est tout à fait envisageable d'avoir d'autres configurations de carte 1 ainsi qu'un nombre différent de compartiments et de canaux. C'est ce qui est représenté par exemple sur la figure 4 où la carte 11 a une forme sensiblement carré en vue de dessus.

Il y a alors un compartiment de départ 14 présent au centre du corps 13, ce
 30 compartiment 14 étant relié via quatre canaux de transfert primaire 19 à quatre

compartiments intermédiaires 15. Pour faciliter le fonctionnement des centrifugations et la répartition des liquides en fonction du choix de l'utilisateur, les quatre compartiments intermédiaires sont situés de façon symétrique les uns par rapport aux autres.

5 On remarque également qu'il y a comme précédemment un axe primaire de centrifugation 17, un axe secondaire de centrifugation 18 mais également deux autres axes de centrifugation 12. L'ensemble de ces axes a une position bien particulière. Ainsi, si l'on prend le centre du compartiment de départ 14, et que l'on trace une demi droite depuis ce centre vers chaque centre de gravité des compartiments intermédiaires
10 15, chaque axe de centrifugation 17, 18 ou 12 est placé sur cette demi droite dans une position située entre le compartiment intermédiaire 15 et le bord de la carte ou appareil de transfert 11.

De même, il existe également des compartiments d'arrivée 16 qui sont reliés au compartiment intermédiaire 15 par des canaux de transfert secondaire 20. On remarque
15 immédiatement que ces canaux de transfert secondaires 20 ont un point d'intersection avec le compartiment intermédiaire 15, par lequel on peut faire passer une droite passant par le centre de gravité du compartiment intermédiaire 15. Cette droite est en fait sensiblement perpendiculaire par rapport à la demi droite allant du centre de gravité du compartiment de départ 14 au centre de gravité du compartiment intermédiaire 15.
20 On peut maintenant aisément comprendre qu'à partir d'un échantillon liquide situé au centre, c'est-à-dire au niveau du compartiment de départ 14, il est possible de choisir le compartiment intermédiaire où l'on veut transférer tout ou partie du liquide 2, non représenté sur la figure 4. Ainsi, si l'on fait tourner l'appareil 11 selon l'axe de centrifugation 17, le liquide 2 sera transféré vers le compartiment intermédiaire 15 situé
25 à gauche de la figure 4. Une fois que le liquide 2 sera en position, il sera possible de faire une centrifugation soit selon l'axe de centrifugation 18 afin de transférer ledit liquide 2 depuis le compartiment intermédiaire 15 vers le compartiment d'arrivée 16 situé en position supérieure. Si par contre on souhaite transférer le liquide vers le compartiment d'arrivée 16 inférieur, il sera alors nécessaire de créer une centrifugation
30 par rapport à l'axe de centrifugation 12 situé en position supérieure. Il est également

5 tout à fait envisageable de vouloir transférer de nouveau le liquide 2 vers le compartiment de départ 14, voire même vers le compartiment intermédiaire 15 situé à droite. Dans ce cas, il faudra faire une centrifugation selon l'axe 12 situé sur la gauche de la figure. On comprend donc aisément la polyvalence d'un tel système et le nombre très important de possibilités de déplacement au sein d'une même carte.

10 Selon la figure 5, un troisième et dernier mode de réalisation d'un appareil 21 est représenté. Il est sensiblement identique à celui de la figure 4, mais on remarque qu'il y a une autre possibilité de centrifugation une fois que le liquide est arrivé au niveau d'un des compartiments d'arrivée 26. Ainsi, chaque compartiment d'arrivée 26 est associé à deux canaux de transfert terminaux 32 qui le relie vers deux compartiments terminaux 31. Pour obtenir un liquide 2 présent dans le compartiment terminal 31 repéré sur la figure 5, il sera nécessaire de déposer l'échantillon dans le compartiment de départ 24 situé au centre du corps 23 de l'appareil 21, puis d'effectuer
15 une centrifugation selon 27 afin de transférer l'échantillon 2 vers le compartiment intermédiaire 25 situé à gauche de cette figure puis d'effectuer une centrifugation selon 28 afin de transférer ledit échantillon depuis le compartiment intermédiaire 25 vers le compartiment d'arrivée 26 et enfin, de continuer à effectuer une centrifugation selon 28 afin de permettre le transfert du liquide 2 dans ce compartiment terminal 31.

20

Bien entendu, au niveau de chaque canal, il est envisageable d'utiliser des moyens d'arrêt du liquide afin de mieux contrôler le mouvement des liquides 2 qui peuvent être introduits. Ainsi, il est possible de jouer sur la capillarité de ces canaux, mais il est également possible d'installer à leur niveau des vannes qui peuvent
25 permettre de bloquer ou non ledit canal concerné. De telles vannes sont bien décrites dans la demande de brevet déposée par la demanderesse le 9 septembre 1998 sous le numéro FR98/11383, et intitulée « Dispositif permettant des réactions, système de transfert entre dispositifs et procédé de mise en œuvre d'un tel système ».

De même, et bien que cela n'apparaisse pas sur les figures 1 à 4, des entrées et/ou des sorties de fluide équipent l'appareil décrit dans la présente invention afin d'en assurer le bon fonctionnement.

5 Afin que les centrifugations soient efficaces, il n'est pas nécessaire qu'elles soient trop rapides. Une centrifugation comprise entre 2 et 10 g (symbole de l'accélération de la pesanteur), et préférentiellement entre 3 et 5 g, est tout à fait suffisante pour les liquides biologiques non visqueux. Pour des liquides visqueux, une force comprise entre 10 et 200 g est applicable.

10 Pour rendre les centrifugations les plus efficaces possibles, il est possible d'avoir autant d'axes de centrifugation que de canaux de transfert entre deux compartiments adjacents entre lesquels on veut transférer un liquide. Ainsi, sur les figures 4 et 5, il y a que quatre axes 27, 28 et 22. Il serait également possible d'en envisager au niveau des angles de chaque appareil 11 ou 21 et ce, afin de faciliter le
15 transfert vers les compartiments d'arrivée 16 ou 26, voire vers les compartiments terminaux 31. De plus, et toujours pour améliorer l'efficacité de ces centrifugation, ces canaux sont préférentiellement rectilignes.

REFERENCES

1. Appareil de transfert selon un premier mode de réalisation
2. Fluide ou liquide
- 5 3. Corps
4. Compartiment de départ
5. Compartiment intermédiaire
6. Compartiment d'arrivée
7. Axe primaire de centrifugation
- 10 8. Axe secondaire de centrifugation
9. Canal de transfert primaire
10. Canal de transfert secondaire
11. Appareil de transfert selon un deuxième mode de réalisation
12. Autres axes de centrifugation
- 15 13. Corps
14. Compartiment de départ
15. Compartiment intermédiaire
16. Compartiment d'arrivée
17. Axe primaire de centrifugation
- 20 18. Axe secondaire de centrifugation
19. Canal de transfert primaire
20. Canal de transfert secondaire
21. Appareil de transfert
22. Autres axes de centrifugation
- 25 23. Corps
24. Compartiment de départ
25. Compartiment intermédiaire
26. Compartiment d'arrivée
27. Axe primaire de centrifugation
- 30 28. Axe secondaire de centrifugation

29. Canal de transfert primaire

30. Canal de transfert secondaire

31. Compartiment terminal

32. Canal de transfert terminal

5 C1. Mouvement de rotation de l'appareil 1 entraînant la première centrifugation

C2. Mouvement de rotation de l'appareil 1 entraînant la seconde centrifugation

F1. Déplacement du liquide 2 sous l'action de la première centrifugation

F2. Déplacement du liquide 2 sous l'action de la seconde centrifugation

REVENDICATIONS

1. Procédé de transfert d'un fluide (2) depuis au moins un compartiment de départ (4, 14 ou 24) vers au moins un compartiment d'arrivée (6, 16 ou 26), via au moins un canal de transfert (9 et 10, 19 et 20, ou 29 et 30), le transfert s'effectuant sous l'action de la force centrifuge, caractérisé en ce qu'il consiste à :

- effectuer une première centrifugation (C1), dite primaire, pour transférer le fluide (2) de son compartiment de départ (4, 14 ou 24) vers un compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25), via un canal de transfert primaire (9, 19 ou 29), et
- effectuer une seconde centrifugation (C2), dite secondaire, dont l'axe de centrifugation (8) est différent de celui (7) de la première centrifugation, pour transférer le fluide (2) du compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) vers le compartiment d'arrivée (6, 16 ou 26), via un canal de transfert secondaire (10, 20 ou 30).

2. Procédé, selon la revendication 1, caractérisé en ce que les deux axes de centrifugation (7 et 8, 17 et 18, ou 27 ou 28) sont parallèles.

3. Procédé, selon la revendication 1, caractérisé en ce que les deux axes de centrifugation ne sont pas parallèles.

4. Procédé, selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on effectue au moins une troisième centrifugation dont l'axe de centrifugation (12 ou 22) est soit différent des premier et second axes de centrifugation (7 et 8, 17 et 18, ou 27 ou 28), soit identique à l'un de ces deux axes de centrifugation (22 ou 12).

5. Procédé, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) est associé à au moins deux compartiments d'arrivée (6, 16 ou 26), chaque compartiment d'arrivée (6, 16 ou 26) étant relié au compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) par un canal de transfert secondaire (10, 20 ou 30), et qu'il consiste à effectuer au moins une centrifugation

secondaire (C2), permettant l'orientation du fluide présent dans ledit compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) vers les au moins deux compartiments d'arrivée (6, 16 ou 26).

5 6. Appareil de transfert (1, 11 ou 21) d'un fluide (2) constitué d'un axe de centrifugation (7, 17 et 27) monté sur un corps (3, 13 ou 23) qui comporte au moins un compartiment de départ (4, 14 ou 24), au moins un compartiment d'arrivée (6, 16 ou 26) et au moins un canal de transfert (9, 19 ou 29), caractérisé par le fait qu'il comporte également au moins deux axes de centrifugation (7 et 8, 17 et 18, ou 27 et 28), un axe
10 primaire (7, 17 ou 27), pour transférer le fluide (2) de son compartiment de départ (4, 14 ou 24) vers un compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25), via un canal de transfert primaire (9, 19 ou 29), et un axe secondaire (8, 18 ou 28), différent de l'axe primaire (7, 17 ou 27), pour transférer ledit fluide (2) du compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) vers le compartiment d'arrivée (6, 16 ou 26), via un canal de transfert secondaire (10,
15 20 ou 30).

7. Appareil, selon la revendication 6, caractérisé par le fait que le compartiment d'arrivée est identique au compartiment de départ.

20 8. Appareil, selon l'une quelconque des revendications 6 à 7, caractérisé par le fait que chaque axe de centrifugation (7 ou 8, 17 ou 18, ou 27 ou 28) est positionné :
- sensiblement le long d'un axe imaginaire passant par le compartiment, où le fluide est présent, et par le compartiment, où le fluide doit être envoyé sous l'action de la centrifugation selon l'axe de centrifugation concerné, et
25 - entre ledit compartiment, où le fluide est présent, et le bord dudit appareil (1, 11 ou 21).

9. Appareil, selon l'une quelconque des revendications 6 ou 8, caractérisé par le fait que chaque canal de transfert (9 ou 10, 19 ou 20, ou 29 ou 30) entre deux
30 compartiments est sensiblement positionné le long de l'axe imaginaire passant par les

deux compartiments, de part et d'autre du canal (9 ou 10, 19 ou 20, ou 29 ou 30) concerné.

5 10. Appareil, selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisé par le fait que chaque canal de transfert (9 ou 10, 19 ou 20, ou 29 ou 30) entre deux compartiments (4, 14 ou 24 ou 6, 16 ou 26, et 5, 15 ou 25) est associé à un axe de centrifugation (7 ou 8, 17 ou 18, ou 27 ou 28).

10 11. Appareil, selon l'une quelconque des revendications 6 à 10, caractérisé par le fait que chaque canal de transfert (9 ou 10, 19 ou 20, ou 29 ou 30) est rectiligne et passe par le centre de gravité des deux compartiments (4, 14 ou 24 ou 6, 16 ou 26, et 5, 15 ou 25), situés de part et d'autre dudit canal de transfert (9 ou 10, 19 ou 20, ou 29 ou 30) concerné.

15 12. Appareil, selon l'une quelconque des revendications 6 à 11, caractérisé par le fait que chaque canal de transfert comporte un moyen de blocage, tel qu'une vanne à bille, qui empêche le passage d'un fluide transféré ou à transférer.

20 13. Appareil, selon l'une quelconque des revendications 6 à 12, caractérisé par le fait que le compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) est associé à au moins deux compartiments d'arrivée (6, 16 ou 26) adjacents, chaque compartiment d'arrivée (6, 16 ou 26) étant relié au compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) par un canal de transfert secondaire (10 20 ou 30), et que ces compartiments d'arrivée (6, 16 ou 26) sont associés à un seul axe de centrifugation (8, 18 ou 28) qui permet la répartition entre les
25 compartiments d'arrivée (6, 16 ou 26) adjacents.

30 14. Appareil, selon la revendication 13, caractérisé par le fait que le compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) comporte, au niveau des zones d'intersection avec les canaux de transfert secondaires (10 20 ou 30), qui correspondent aux compartiments d'arrivée adjacents (6, 16 ou 26), des configurations qui permettent,

sous l'action de la centrifugation (C1 ou C2), l'orientation du fluide (2) de départ au niveau desdits canaux (10 20 ou 30) et une répartition équitable entre lesdits compartiments d'arrivée (6, 16 ou 26) adjacents.

- 5 15. Appareil, selon l'une quelconque des revendications 6 à 14, caractérisé par le fait qu'il comporte au moins un troisième axe de centrifugation (12 ou 22).

par exemple une puce à ADN ou une sonde marquée. La demande de brevet WO-A-97/02357 ou la demande de brevet déposée par la demanderesse, sous le numéro FR99/00111, explicite différentes étapes nécessaires dans le cas d'analyse d'acides nucléiques.

5

Les figures ci-jointes sont données à titre d'exemple explicatif et n'ont aucun caractère limitatif. Elles permettront de mieux comprendre l'invention.

La figure 1 représente une vue en élévation d'un premier mode de réalisation de la présente invention, avant la première centrifugation.

10

La figure 2 représente une vue en élévation d'un premier mode de réalisation de la présente invention, après la première centrifugation et avant la seconde centrifugation.

La figure 3 représente une vue en élévation d'un premier mode de réalisation de la présente invention, après la seconde centrifugation.

15

La figure 4 représente une vue en élévation d'un deuxième mode de réalisation de la présente invention.

Enfin, la figure 5 représente une vue en élévation d'un troisième mode de réalisation de la présente invention.

20

La présente invention concerne un nouveau procédé de transfert d'un liquide 2 dans un appareil de transfert 1 constitué d'un corps 3. Comme on le remarque sur les figures, l'appareil 1 a la forme sensiblement d'un parallélépipède même si on ne voit que la face supérieure de cet appareil ou carte 1.

25

En terme de réalisation, cette carte est obtenue par usinage d'une matière plastique technique comme par exemple le polystyrène choc référence R540E de la société GOODFELLOW, compatible avec les liquides traités. Dans un mode de réalisation industriel, la carte pourrait être obtenu par moulage de précision, mais toutes autres méthodes de fabrication et notamment celles utilisées dans les techniques de semi-conducteur comme celles décrites dans la demande de brevet WO-A-97/02357 sont utilisables pour la fabrication de ladite carte.

30

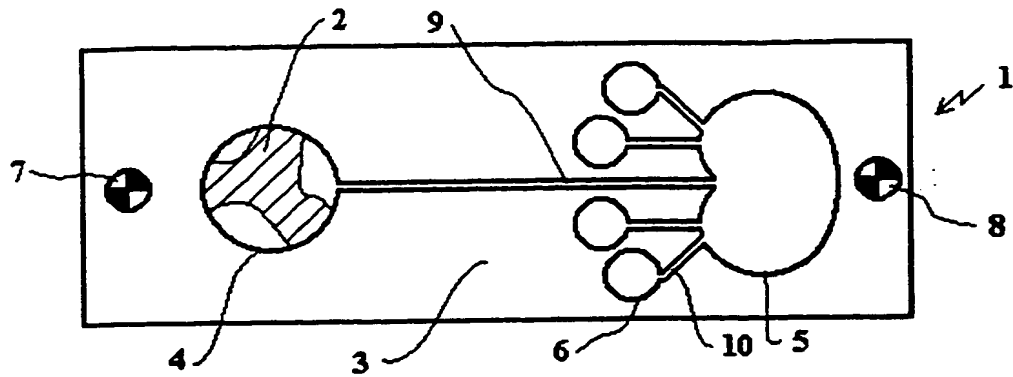


Fig. 1

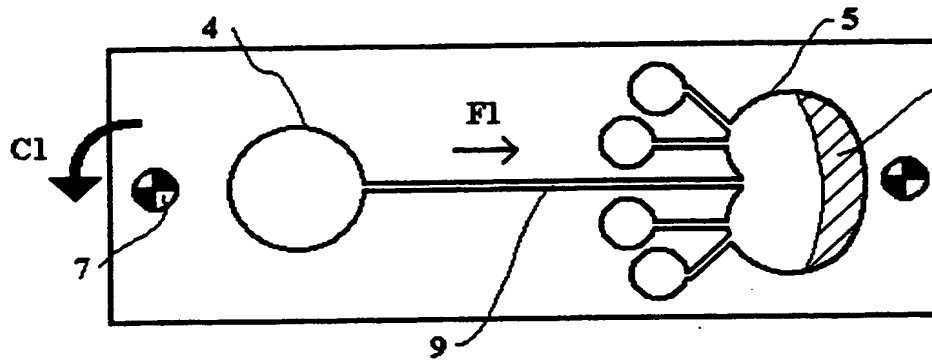


Fig. 2

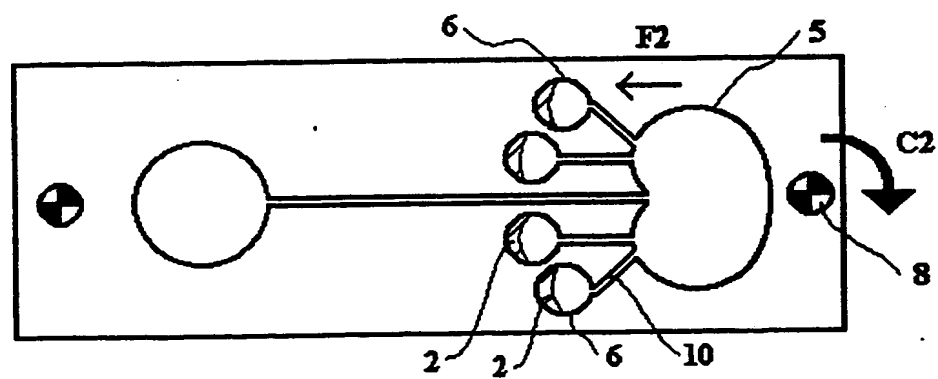


Fig. 3

2 / 2

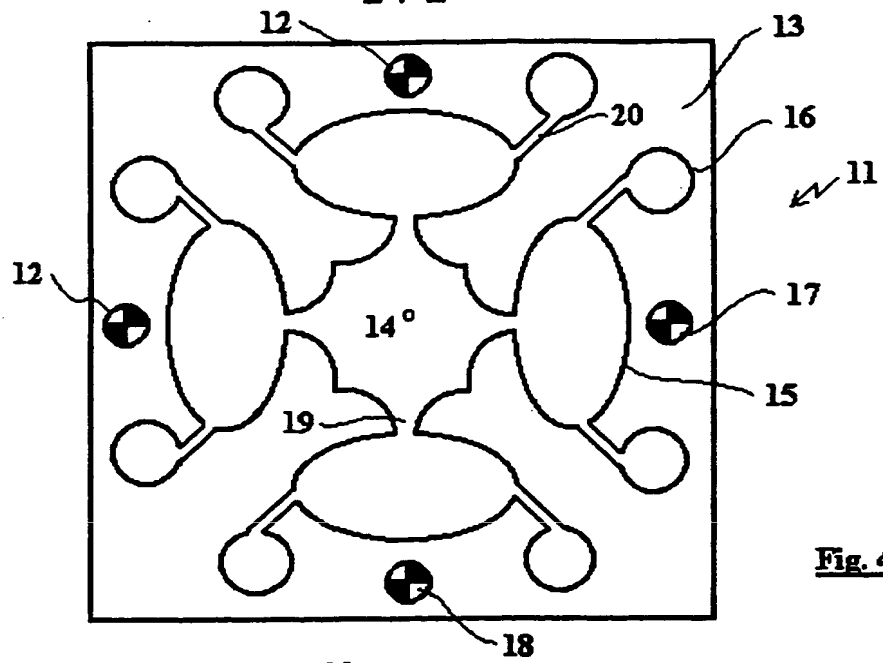


Fig. 4

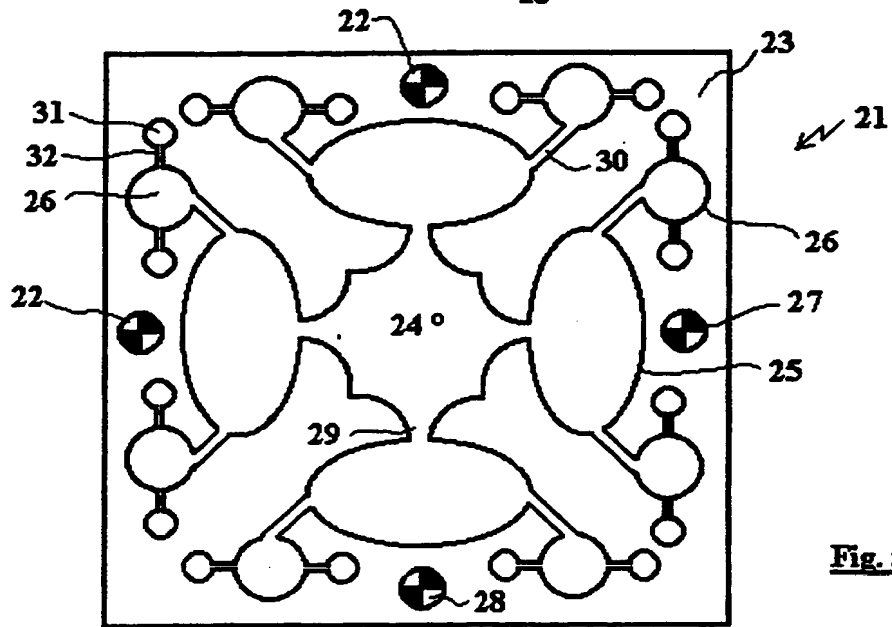


Fig. 5

REVENDICATIONS

1. Procédé de transfert d'un fluide (2) depuis au moins un compartiment de départ (4, 14 ou 24) vers au moins un compartiment d'arrivée (6, 16 ou 26), via au moins un canal de transfert (9 et 10, 19 et 20, ou 29 et 30), le transfert s'effectuant sous l'action de la force centrifuge, le procédé consiste à :

- effectuer une première centrifugation (C1), dite primaire, pour transférer le fluide (2) de son compartiment de départ (4, 14 ou 24) vers un compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25), via un canal de transfert primaire (9, 19 ou 29), et

- effectuer au moins une seconde centrifugation (C2), dite secondaire, dont l'axe de centrifugation (8) est différent de celui (7) de la première centrifugation, pour transférer le fluide (2) du compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) vers le compartiment d'arrivée (6, 16 ou 26), via un canal de transfert secondaire (10, 20 ou 30),

caractérisé en ce que le compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) est associé à au moins deux compartiments d'arrivée (6, 16 ou 26), chaque compartiment d'arrivée (6, 16 ou 26) étant relié au compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) par un canal de transfert secondaire (10, 20 ou 30), et qu'il consiste à effectuer au moins une centrifugation secondaire (C2), permettant l'orientation du fluide présent dans ledit compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) vers les au moins deux compartiments d'arrivée (6, 16 ou 26).

2. Appareil de transfert (1, 11 ou 21) d'un fluide (2) constitué d'un axe de centrifugation (7, 17 et 27) monté sur un corps (3, 13 ou 23) qui comporte au moins un compartiment de départ (4, 14 ou 24), au moins un compartiment d'arrivée (6, 16 ou 26) et au moins un canal de transfert (9, 19 ou 29), cet appareil comporte également au moins deux axes de centrifugation (7 et 8, 17 et 18, ou 27 et 28), un axe primaire (7, 17 ou 27), pour transférer le fluide (2) de son compartiment de départ (4, 14 ou 24) vers un compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25), via un canal de transfert primaire (9, 19 ou 29), et au moins un axe secondaire (8, 18 ou 28), différent de l'axe primaire (7, 17 ou 27), pour transférer ledit fluide (2) du compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) vers le compartiment d'arrivée (6, 16 ou 26), via un canal de transfert secondaire (10, 20 ou

30), caractérisé par le fait que chaque axe de centrifugation (7 ou 8, 17 ou 18, ou 27 ou 28) est positionné :

- sensiblement le long d'un axe imaginaire passant par le compartiment, où le fluide est présent, et par le compartiment, où le fluide doit être envoyé sous l'action de la centrifugation selon l'axe de centrifugation concerné, et
- entre ledit compartiment, où le fluide est présent, et le bord dudit appareil (1, 11 ou 21).

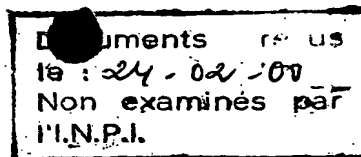
3. Appareil, selon la revendication 2, caractérisé par le fait que chaque canal de transfert (9 ou 10, 19 ou 20, ou 29 ou 30) entre deux compartiments est sensiblement positionné le long de l'axe imaginaire passant par les deux compartiments, de part et d'autre du canal (9 ou 10, 19 ou 20, ou 29 ou 30) concerné.

4. Appareil, selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisé par le fait que chaque canal de transfert (9 ou 10, 19 ou 20, ou 29 ou 30) entre deux compartiments (4, 14 ou 24 ou 6, 16 ou 26, et 5, 15 ou 25) est associé à un axe de centrifugation (7 ou 8, 17 ou 18, ou 27 ou 28).

5. Appareil, selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé par le fait que chaque canal de transfert (9 ou 10, 19 ou 20, ou 29 ou 30) est rectiligne et passe par le centre de gravité des deux compartiments (4, 14 ou 24 ou 6, 16 ou 26, et 5, 15 ou 25), situés de part et d'autre dudit canal de transfert (9 ou 10, 19 ou 20, ou 29 ou 30) concerné.

6. Appareil, selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisé par le fait que chaque canal de transfert comporte un moyen de blocage, tel qu'une vanne à bille, qui empêche le passage d'un fluide transféré ou à transférer.

7. Appareil, selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisé par le fait que le compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) est associé à au moins deux compartiments d'arrivée (6, 16 ou 26) adjacents, chaque compartiment d'arrivée (6, 16



ou 26) étant relié au compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) par un canal de transfert secondaire (10 20 ou 30), et que ces compartiments d'arrivée (6, 16 ou 26) sont associés à un seul axe de centrifugation (8, 18 ou 28) qui permet la répartition entre les compartiments d'arrivée (6, 16 ou 26) adjacents.

5

8. Appareil, selon la revendication 7, caractérisé par le fait que le compartiment intermédiaire (5, 15 ou 25) comporte, au niveau des zones d'intersection avec les canaux de transfert secondaires (10 20 ou 30), qui correspondent aux compartiments d'arrivée adjacents (6, 16 ou 26), des configurations qui permettent, sous l'action de la centrifugation (C1 ou C2), l'orientation du fluide (2) de départ au niveau desdits canaux (10 20 ou 30) et une répartition équitable entre lesdits compartiments d'arrivée (6, 16 ou 26) adjacents.

10

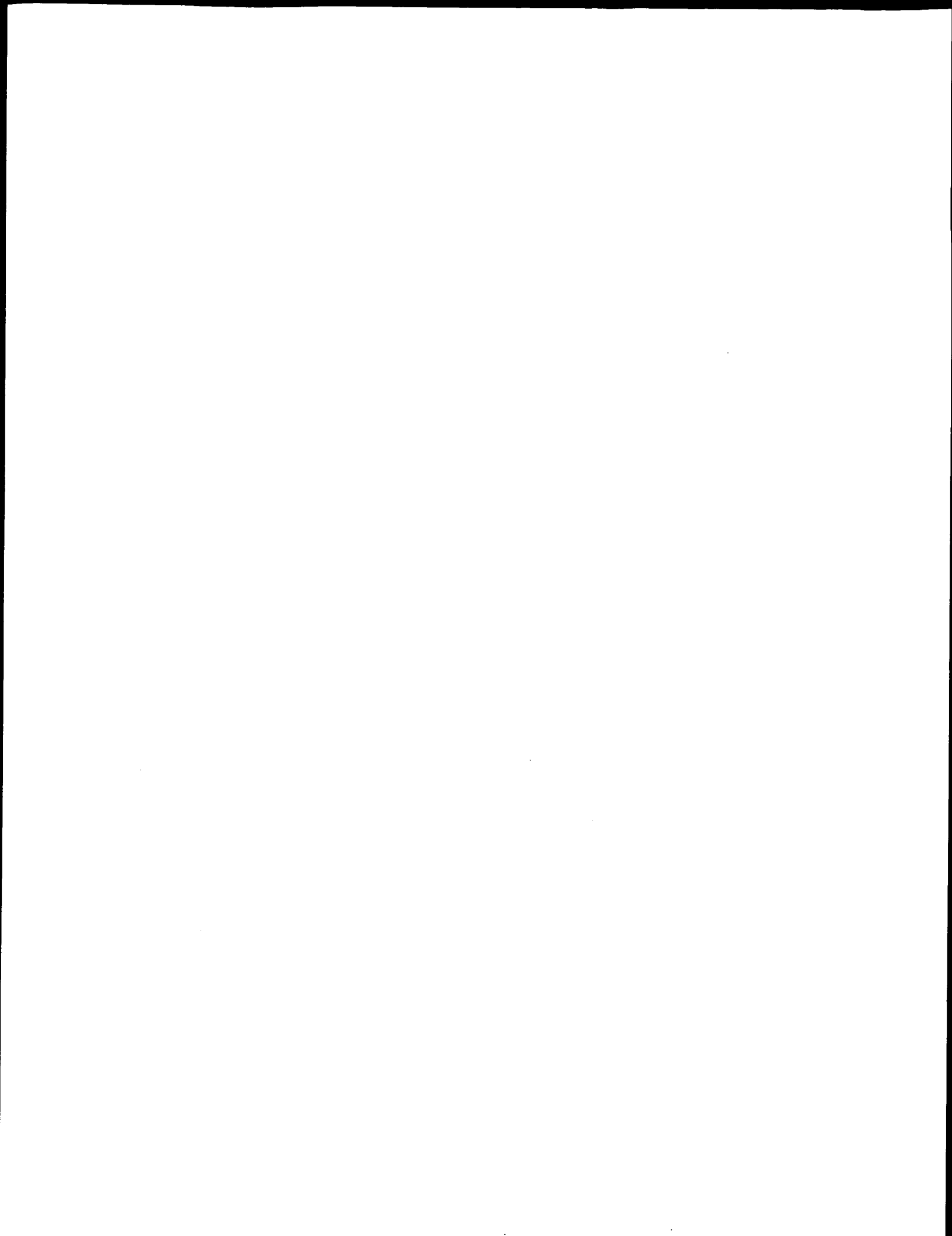
Sur les figures 1 à 3, un premier mode de réalisation est représenté. L'objectif de ce procédé est de permettre le transfert de l'échantillon 2, contenu dans un compartiment de départ 4, vers quatre compartiments d'arrivée référencés 6. Cet
 5 appareil 1 comporte donc un premier compartiment de départ 4 situé sur la gauche de l'ensemble de ces figures. Il est possible de passer par un compartiment intermédiaire 5 qui a une forme sensiblement de « haricot », ce compartiment intermédiaire 5 étant situé en position médiane, du point de vue du transit, entre le compartiment de départ 4 et les compartiments d'arrivée 6 qui sont au nombre de quatre sur ces figures.
 10 Néanmoins les compartiments 6 ne sont pas positionnés sur la droite de l'ensemble des figures, cette position étant occupée par le compartiment intermédiaire 5. La position physique des compartiments sera développée plus loin en relation avec les différentes étapes du procédé de transfert.

Bien entendu, des canaux sont présents pour permettre le transfert de
 15 compartiment à compartiment. Il y a tout d'abord un canal de transfert primaire 9 qui relie le compartiment de départ 4 au compartiment intermédiaire 5 et enfin, des canaux de transfert secondaire 10 qui relient le compartiment intermédiaire 5 avec les compartiments d'arrivée 6.

Sur le mode de réalisation des figures 1 à 3, il y a un canal de transfert
 20 secondaire 10 pour chaque compartiment d'arrivée 6, l'ensemble canal 10, compartiment 6 étant indépendant pour chaque compartiment d'arrivée 6.

On remarque que la disposition générale des compartiments est telle que le
 25 compartiment de départ 4 est situé sur la gauche, que le compartiment intermédiaire 5 est situé vers la droite et que les compartiments d'arrivée 6 sont situés entre ces deux compartiments 4 et 5. Le transfert n'est donc possible que si l'on réalise une centrifugation multiple. C'est ce qui est bien expliqué sur l'ensemble de ces figures 1 à 3.

Ainsi, sur la figure 1, l'échantillon liquide 2 est présent uniquement au niveau
 30 du compartiment de départ 4. Dans cette position, l'échantillon liquide 2 est en fait dans



sa position initiale soit parce qu'il vient d'être mise en place dans ce compartiment 4, soit parce qu'un canal de transfert indépendant l'a transporté jusqu'à ce compartiment 4. Un tel canal de transfert n'est pas représenté sur les figures.

5 Selon la figure 2, on effectue une première centrifugation selon C1 autour de l'axe primaire de centrifugation 7. Dans ce cas, le liquide 2 va selon la flèche F1 être transporté dans le compartiment intermédiaire 5 via le canal de transfert primaire 9. Comme cela est bien représenté sur cette figure, le liquide 2 se trouve dans la position la plus éloignée possible de l'axe 7 au niveau de ce compartiment intermédiaire 5.

10 Selon la figure 3, on effectue une deuxième centrifugation selon C2 au niveau d'un axe secondaire de centrifugation 8. Lorsque l'on fait tourner l'ensemble de l'appareil 1, selon C2, il est aisé de comprendre que le liquide 2 va alors être transféré dans les compartiments d'arrivée 6 via les canaux de transfert secondaire 10. Ce mouvement s'effectue selon F2 de la figure 3. Là encore, les échantillons liquides 2 qui se sont répartis dans les compartiments d'arrivée 6 sont situés dans une position la plus
15 éloignée possible par rapport à l'axe de centrifugation 8.

Afin que l'échantillon liquide 2, qui est présent au niveau du compartiment intermédiaire 5, ne revienne pas vers le compartiment de départ 4, la forme du compartiment intermédiaire est tout à fait particulière au niveau du point d'implantation des canaux de transfert secondaire 10. Ainsi, comme il a été indiqué précédemment, le
20 compartiment intermédiaire 5 a une forme sensiblement de « haricot » de sorte qu'il existe deux lobes sur un des côtés dudit compartiment 5. Ces deux lobes encadrent le point d'intersection du compartiment intermédiaire 5 avec le canal 9. Chaque lobe est associé à deux canaux 10, la forme du compartiment 5 facilitant alors l'orientation et le transfert du liquide lors de la seconde centrifugation selon C2 vers les compartiments
25 d'arrivée 6 en empêchant, ou du moins en minimisant, le passage du liquide dans le canal 9. Bien entendu une vanne, non représentée sur la figure, peut être positionnée sur le canal 9 pour bloquer si nécessaire le retour de liquide. Pour minimiser, ce retour de liquide dans le canal 9, le volume de liquide contenu dans le lobe inférieur du compartiment 5 doit être supérieur au volume de liquide que l'on souhaite déplacer
30 dans les deux compartiments 6 positionnés en dessous du canal 9 sur les figures 1 à 3.

